

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

2
R
Fr. Eisen
09.12.2004
WAT
ES
Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 22 16 34
D-80506 München
ALLEMAGNE

CT IPS AM Mch P

rec. DEC 07 2004

IP
time limit 02.11.04

EILT!

PCT

wie bei besonderen (Fr. Eisen) vorab verschickt
Referat 656 7.12.04

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

vorab!
gefaxt!

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(TagMonatJahr)

06.12.2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

2002P06760WO

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 03/02444

Internationales Anmeldedatum (TagMonatJahr)
21.07.2003

Prioritätsdatum (TagMonatJahr)
22.07.2002

Anmelder
SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT et al.

- Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
- Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
- Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/I/B/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Vilz, B

Tel. +49 89 2399-2292



**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESEN**

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 07 DEC 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2002P06760WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/02444	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 22.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N35/00		
Anmelder SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 7 Blätter.</p>
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Bescheids II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>

Datum der Einreichung des Antrags 14.01.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 06.12.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Feldhoff, R Tel. +49 89 2399-2186



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

3-14 in der ursprünglich eingereichten Fassung
1, 2, 2a eingegangen am 25.10.2004 mit Schreiben vom 21.10.2004

Ansprüche, Nr.

1-22 eingegangen am 25.10.2004 mit Schreiben vom 21.10.2004

Zeichnungen, Blätter

1/7-7/7 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-12 Nein: Ansprüche 13
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche 1-12 Nein: Ansprüche 13-22
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-22 Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Dokumente zum Stand der Technik

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: US 4 071 315 A
- D2: US 4 969 738 A
- D3: DE 39 08 123 A1
- D4: WO 00/63705 A1
- D5: US 6 413 474 B1

Mangelnde Klarheit; Artikel 6 PCT

In Anspruch 1 lässt offen, was mit "elektrische Messungen" gemeint ist, da dort weder Kontaktflächen (S. 7, Z. 34) noch ein temporärer elektrischer Kontakt (S. 6, Z. 18) erwähnt sind. Es könnten daher auch kontaktfreie "elektrische" Messungen, z. B. kapazitive Messungen, gemeint sein. Solche sind jedoch nicht durch die Beschreibung gestützt.

Die Begriffe "durch Bewegung des Trägers" (Anspruch 1, Zeile 22) und "weiterbewegbar" (Anspruch 13, Zeile 12) sind unklar, da nicht definiert ist, was mit "Träger" gemeint ist, z. B. ein bandförmiger Träger in Form einer Rolle (S. 5, Z. 5 f) o. ä., bzw. von wo nach wo die Biochips bei jedem Takt transportiert werden.

In Anspruch 13 ist nicht klar definiert, ob die beanspruchte Vorrichtung Mittel zum Transport des Trägers, zum Zuführen von Meß-, Spül- und Reagenzflüssigkeiten und zur Durchführung der "elektrischen" Messungen umfaßt.

Der Gegenstand des Anspruchs 13 ist nicht neu (Artikel 33(2) PCT)

Dokument D5 offenbart die Merkmale dieses Anspruchs (siehe z. B. Spalte 5, Zeile 6 bis Spalte 6, Zeile 19 und die Abbildungen 1, 2, 4): Bio-Chips (2, Sp. 5, Z. 56-58); Träger (4, Sp. 5, Z. 58, jeder beliebige Träger ist "in einem vorgebbaren Takt weiterbewegbar"); Mittel zum Zuführen von Flüssigkeiten (Sp. 6, Z. 16-19); elektrische Kontaktflächen (8, Sp. 5, Z. 28); es ist offensichtlich, dass die Flüssigkeiten von oben zugeführt werden; die Elektroden befinden sich unterhalb des Trägers 4 (siehe Abb. 1).

Artikel 33(3) PCT

Die abhängigen Ansprüche 14-22 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit

den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in Bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen würden, da die Merkmale der abhängigen Ansprüche lediglich fachübliche Maßnahmen bzw. gewöhnliche Merkmale enthalten, die der Fachmann ohne erfinderisch tätig zu werden verwenden würde.

Anspruch 1 erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(2, 3) PCT

Technisches Gebiet: Schnelles Auslesen von Bio-Chip-Arrays.

Nächstliegender Stand der Technik: **D1** beschreibt ein Verfahren und eine Vorrichtung zur schnellen Analyse von Bio-Chips, wobei eine Vielzahl von Meß-Spots auf einem Träger zunächst mit Probenflüssigkeit, dann mit Spül- bzw. Reagenzflüssigkeiten in Kontakt gebracht, und schließlich analysiert werden. Dabei finden die unterschiedlichen Schritte parallel an unterschiedlichen Spots bzw. Chips statt.

Neuheit: Der unabhängige **Anspruch 1** weist gegenüber dem oben definierten nächstliegenden Stand der Technik das neue Merkmal auf, daß im Analyseschritt von unterhalb des Trägers "elektrische" Messungen durchgeführt werden. Die Merkmalskombination des **Anspruchs 1** ist auch in keinem der übrigen vorliegenden Dokumente offenbart. Daher ist der Gegenstand des **Anspruchs 1** neu; Artikel 33(2) PCT.

Technische Aufgabe: Die vorliegende technische Aufgabe kann darin gesehen werden, *beim Auslesen von Bio-Chip-Arrays zusätzliche Analyseergebnisse zu erhalten*.

Erfinderische Tätigkeit: Dokument **D5** offenbart ein Sensorray für "elektrische" Messungen, das Elektroden als Kontaktelemente aufweist. Das Sensorarray kann in Kombination mit einer Mikrotiterplatte zur simultanen Detektion einer Vielzahl von Meß-Spots eingesetzt werden. Jedoch ist keine Bewegung des Trägers, z. B. relativ zu Meß- bzw. Arbeitsstationen vorgesehen.

Die Dokumente **D2**, **D3** und **D4** erwähnen keine "elektrischen" Messungen.

Daher liegt dem **Anspruch 1** eine erfinderische Tätigkeit zu Grunde (Artikel 33(3) PCT). Die von **Anspruch 1** abhängigen **Ansprüche 2-12** erfüllen somit automatisch die Bedingungen von Artikel 33(2, 3) PCT.

Sonstiges

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT ist in der Beschreibung der in **D1** und **D5** offenbarte einschlägige Stand der Technik nicht angegeben.

Die **Ansprüche 1 und 13** sind nicht in der zweiteiligen Form abgefaßt (Regel 6.3 b) PCT).

Patentansprüche

1. Verfahren für eine Hochdurchsatzanalyse, bei dem Proben im Durchlauf analysiert werden und bei dem auf einen Träger aufgebrachte Bio-Chips mit einer Vielzahl von Messstellen (Spots) verwendet werden, mit folgenden Arbeitsschritten:
 - In einem ersten (A) von mehreren Arbeitsschritten wird die Probenflüssigkeit auf die sich auf einem Träger (2, 2a) befindlichen Spots des Biochip, welche ein Spot-Array (11, 11a) bilden, aufgebracht;
 - im abschließenden Arbeitsschritt (D) wird die Messung durchgeführt,
 - wobei zunächst von oberhalb des Trägers (2, 2a) auf die auf dem Träger (2, 2a) befindlichen Spots des Spot-Arrays (11, 11a) Spül- bzw. Reagenzflüssigkeiten aufgebracht werden und
 - dann von unterhalb des Trägers (2, 2a) elektrische Messungen durchgeführt werden;
 - dabei wird bei allen Arbeitsschritten (A bis D) gleichzeitig an unterschiedlichen Biochips bzw. Spots des Spot-Arrays (11, 11a) gearbeitet und
 - es erfolgt durch Bewegung des Trägers (2, 2a) eine fortlaufende Messung mit durch den Bewegungstakt des Trägers (2, 2a) vorgebbaren Geschwindigkeit.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in wenigstens einem weiteren Arbeitsschritt (B) eine Temperierung und/oder Klimatisierung der Messproben erfolgt, wozu wenigstens ein Spot-Array (11, 11a) von einem Hohlkörper (24, 34, 40) umschlossen wird, um eine räumliche Abtrennung zu anderen Spot-Arrays (11, 11a) zu schaffen, und wozu der Hohlkörper (24, 34) derart auf die Biochip-Anordnung (1, 1a, 1b) aufgesetzt wird, dass er mit einer Umfangswand (25) wenigstens ein Spot-Array (11, 11a) dichtend umgrenzt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass nach dem weiteren Arbeitsschritt (B) zur Temperierung ein Ar-

beitsschritt (C) als Verweilzeit der Messprobe auf dem Biochip dient.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperierung bei allen der Probenzuführung folgenden Arbeitsschritten (B - D), insbesondere auch bei der Messung (D), erfolgt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Hohlkörper (24, 40) zur Klimatisierung einer über dem Spot-Array (11, 11a) vorhandenen Gasphase dient.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass ein Träger (2, 2a) aus einem Flachmaterial verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Biochip-Anordnung (1b) mit einem bandförmigen Träger (2, 2a) aus flexilem Material verwendet wird.

20 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der bandförmige Träger (2, 2a) von einer Rolle abgewickelt und durch ein Analysegerät (16) hindurch transportiert wird.

25 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass ein Träger (2) mit fester Zuordnung von elektrisch auslesbaren Biochips (4) verwendet wird.

30 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch die Verwendung eines Trägers (2, 2a), auf dem analysespezifische Daten vorhanden sind.

35 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass zur Temperatursteuerung eines Spot-Arrays (11, 11a) bzw. einer dort stattfindenden Reaktion von dem dem Array gegenüberliegenden Rückseitenbereich des Trägers (2, 2a) her Wärme zu- bzw. abgeführt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass zur Wärmezufuhr bzw. Wärmeabfuhr der Rückseitenbereich mit einem kühlen- bzw. heizbaren Körper (29) in Flächenkontakt gebracht wird.

13. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 oder einem der Ansprüche 2 bis 12, mit einer Biochip-Anordnung aus einzelnen Bio-Chips mit sog. Mess-Spots, wobei die Biochips (1, 1a, 1b) auf einem gemeinsamen Träger (2, 2a) aus Flachmaterial mit gegenseitigem Abstand fest angeordnet sind und der Träger (2, 2a) in vorgebarem Takt weiterbewegbar ist, wobei dem Träger (2, 2a) Mittel (19) zum Zuführen von Messflüssigkeit sowie Spül- und Reagenzflüssigkeiten einerseits und Mittel (34, 38) zur Durchführung der Messung andererseits zugeordnet sind und wobei der Biochip (4) mit jeweils einem Spot-Array (11, 11a) und elektrische Kontaktflächen (9) elektrisch auslesbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel (19) zum Zuführen der Messflüssigkeit sowie der Spül- bzw. Reagenzflüssigkeiten zu den Spot-Arrays (11) oberhalb des Trägers (2, 2a) und die Mittel (34, 38) zur Durchführung der Messung an den Kontaktflächen (9) unterhalb des Trägers (2, 20) angeordnet sind.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Spot-Arrays (11) in einer Vertiefung angeordnet sind.

15. Vorrichtung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass auf dem Träger (2, 2a) Daten zur Analysesteuerung und Daten über die Art und Position der Spot-Arrays (11, 11a) vorhanden sind.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Daten in wenigstens einem Speicherchip (44) hinterlegt sind.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) im Wesentlichen aus einem Flachmaterial gebildet ist.

5 18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) als ein flexibles Band ausgebildet ist.

10 19. Vorrichtung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Biochips (4) in einer elektrisch isolierenden Vergussmasse (13) eingebettet sind, wobei in der Vergussmasse (19) eine das Spot-Array (11) freigebende und eine Vertiefung bildende Ausnehmung (14) vorhanden ist.

15 20. Vorrichtung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die die Ausnehmung (14) umfassende Oberseite (21) der Vergussmasse (13) als ebene Fläche ausgebildet ist.

20 21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) eine sich in seiner Längsrichtung erstreckende Perforation (15) aufweist.

25 22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) eine beidseitige Perforation (15) und eine Breite von 36 mm aufweist.

Beschreibung

Verfahren für Hochdurchsatzanalysen und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

5

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren für die Hochdurchsatzanalyse und eine zugehörige Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens gemäß dem Oberbegriff des Patentanspruches 1 bzw. 16. Die Hochdurchsatzanalyse ist als Terminus 10 "HTS" (= High Throughput Screening) in der biochemischen Analytik bekannt.

Ein herkömmlicher - optisch auslesbarer - Biochip umfasst einen miniaturisierten Träger, auf dessen Oberfläche ein Array 15 kleinsten Substanzmengen, sog. Spots aufgebracht ist. Die Spots enthalten an der Trägeroberfläche immobilisierte Sondenmoleküle, meist Nucleotide mit bis zu etwa 30 Basen (DNA-Chip). Im Zuge einer analytischen Untersuchung wird auf das Spot-Array eine Probenflüssigkeit aufgebracht, die Nuklein- 20 säuren mit einer optisch wirksamen Markierung, sog. Zielmoleküle enthält. Hinsichtlich ihrer Basensequenz zu den Sondenmolekülen komplementäre Zielmoleküle lagern sich an diesen an (Hybridisierung). Nach der Entfernung nicht hybridisierter Zielmoleküle, kann das Ergebnis der Hybridisierung anhand der 25 Markierung der Zielmoleküle optisch ausgelesen werden.

Derartige Analyseverfahren werden beispielsweise eingesetzt bei der Medikamentenentwicklung, in der Pharmakologie und Pharmakokinetik zur Erforschung der Wirkung und Nebenwirkung 30 von Medikamenten, in der Diagnostik zur Identifizierung von Erregern und zur Bestimmung von Medikamentenresistenzen, sowie bei der Nahrungsmittelkontrolle zur Identifizierung gen-technisch veränderter Nahrungsmittel.

35 Bei herkömmlichen Analyseverfahren werden beispielsweise aus WO 00/73504 A2 bekannte Biochips eingesetzt, bei denen auf einem Träger in Objektglasgröße ein einziges Spot-Array vor-

handen ist. Zur Durchführung von HTS-Analysen müssen aufgrund der hohen Zahl von Einzelbestimmungen bzw. Hybridisierungen oft sehr viele Biochips vorbereitet, datenmäßig erfasst und in einem Vorratsbehälter gelagert werden. Weiterhin muss jeder einzelne Biochip zu einer Analyse- und Detektionsvorrichtung transportiert werden, wo er mit Probenflüssigkeit versetzt wird. Nach Ablauf einer Reaktionszeit erfolgt ein Spül- schritt, mit dem die Probenflüssigkeit wieder entfernt wird. Es folgt die Detektion bzw. das Auslesen des Analyseergebnisses und schließlich die Entfernung des verbrauchten Biochips aus der Analyse- und Detektionseinrichtung. Es sind also eine Vielzahl von zeitaufwändigen Manipulationen erforderlich.

Daneben ist aus der WO 00/63705 A1 eine Anordnung und ein Verfahren zum Übertragen kleiner Substanzvolumina bekannt, bei dem im Durchlauf mittels einer geeigneten Anordnung die einzelnen Spots eines Bio-Chips ortsgenau mit Reagenzien bestückt werden. Im Einzelnen sind dafür im Abstand über einem durchlaufenden Band dreidimensional bewegbare Pipetten vorhanden, die aus unterschiedlichen Vorratsbehältern über Durchbrüche in einem Laufband unterschiedliche Flüssigkeitsvolumina entnehmen und an den einzelnen Spot-Punkten eines Chips ablegen. Über die Durchführung von Messungen mit solchermaßen bestückten Biochips werden hier keine Aussagen gemacht.

Weiterhin sind aus der US 4 071 315 A und der US 4 969 738 A Einrichtungen bekannt, bei denen auf einem Trägerband einzelne Chips angeordnet sind, wobei sich das Trägerband im Durchlauf bewegt und an einzelne Positionen der Chips Maßnahmen durchgeführt und Messungen vorgenommen werden. Im Einzelnen erfolgen dabei die Messungen optisch. Daneben wird in der DE 39 08 123 A1 ein Analysegerät zur Bestimmung eines Parameters einer auf einem Reagenzträger aufbringbaren und durch eine Messeinrichtung bestimmmbaren Probe beschrieben, bei der ebenfalls ein durchlaufendes Band zur Durchführung von spezi-

fischen Maßnahmen in einzelnen Stationen verwendet wird. Schließlich ist aus der US 6 413 474 A eine Messeinrichtung mit einem Halbleitersensorchip bekannt, der sich auf einem Träger befindet und bei dem eine Messkammer gebildet ist, in 5 die über permeable Membranen selektiv Substanzen eingebracht werden können.

Ausgehend vom vorstehend abgehandelten Stand der Technik ist es Aufgabe der Erfindung, ein verbessertes Verfahren für 10 Hochdurchsatzanalysen vorzuschlagen und eine dafür geeignete Vorrichtung zu schaffen. Ziel ist es dabei insbesondere, die Anzahl der erforderlichen Manipulationsschritte und damit den Zeitaufwand für Hochdurchsatzanalysen zu verringern.

15 Die Aufgabe wird bei einem Verfahren der eingangs genannten Art gemäß Patentanspruch 1 und bei einer Vorrichtung mit einer Biochip-Anordnung gemäß Patentanspruch 13 gelöst. Weiterbildungen des Verfahrens und

Translation

ATENT COOPERATION TREATY

PCT/DE2003/002444



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2002P06760WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/DE2003/002444	International filing date (day/month/year) 21 July 2003 (21.07.2003)	Priority date (day/month/year) 22 July 2002 (22.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 35/00		
Applicant SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 7 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 January 2004 (14.01.2004)	Date of completion of this report 06 December 2004 (06.12.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE2003/002444

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

the international application as originally filed

the description:

pages 3-14, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages 1, 2, 2a, filed with the letter of 25 October 2004 (25.10.2004)

the claims:

pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-22, filed with the letter of 25 October 2004 (25.10.2004)

the drawings:

pages 1/7-7/7, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

contained in the international application in written form.
 filed together with the international application in computer readable form.
 furnished subsequently to this Authority in written form.
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 03/02444

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims	13	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims	13-22	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-22	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Prior art documents

This report makes reference to the following documents:

D1: US 4 071 315 A
D2: US 4 969 738 A
D3: DE 39 08 123 A1
D4: WO 00/63705 A1
D5: US 6 413 474 B1.

Lack of clarity; PCT Article 6

Claim 1 does not make it clear what is meant by "electrical measurements", since it mentions neither contact surfaces (page 7, line 34) nor a temporary electrical contact (page 6, line 18). Therefore it is possible that what is meant is contactless "electrical" measurements, for example capacitive measurements. Such measurements, however, are not supported by the description.

The terms "by moving the carrier" (claim 1, line 22) and "can be moved further" (claim 13, line 12) are unclear because there is nothing that indicates what is meant by "carrier", for example a strip-like carrier in the form of a roll (page 5, line 5 f.) or the like, nor is there anything that indicates from where to where the biochips

are transported during each interval.

Claim 13 does not clearly indicate whether the claimed device has means for transporting the carrier, for supplying measurement, rinsing and reagent liquids, or for carrying out the "electrical" measurements.

The subject matter of claim 13 lacks novelty (PCT Article 33(2)).

D5 discloses the features of this claim (see, for example, column 5, line 6 to column 6, line 19 and figures 1, 2, and 4): biochips (2, column 5, lines 56-58); carrier (4, column 5, line 58, any carrier "can be moved further at a predetermined interval"; means for supplying liquids (column 6, lines 16-19); electrical contact surfaces (8, column 5, line 28); it is obvious that the liquids are supplied from above; the electrodes are below the carrier 4 (see figure 1).

PCT Article 33(3)

Dependent claims 14-22 contain no features that, in combination with the features of any claim to which they refer, would meet the PCT requirements for inventive step, since the features of the dependent claims contain only standard measures and conventional features that a person skilled in the art would use without thereby being inventive.

Claim 1 meets the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

Technical field: rapid readout of biochip arrays.

Closest prior art: D1 describes a method and a device for the rapid analysis of biochips, multiple measurement spots being brought into contact, on a carrier, with sample liquid and then with rinsing or reagent liquids, and

finally, analyzed. The various steps take place in parallel on different spots and chips.

Novelty: Independent claim 1 has the novel feature with respect to the closest prior art cited above that in the analysis step, "electrical" measurements are carried out from below the carrier. Also, none of the other available documents discloses the combination of features in claim 1. Therefore, the subject matter of claim 1 is novel; (PCT Article 33(2)).

Technical problem: The present technical problem to be solved can be regarded as that of *obtaining additional analysis results during readouts of biochip arrays*.

Inventive step: D5 discloses a sensor array for "electrical" measurements that has electrodes as contact elements. The sensor array can be used in combination with a microtiter plate for the simultaneous detection of multiple measurement spots. It does not, however, provide any movement of the carrier, for example relative to the measurement or work stations.

D2, D3 and D4 do not mention any "electrical" measurements.

Therefore, claim 1 involves an inventive step (PCT Article 33(3)). Consequently, claims 2-12, which are dependent on claim 1, automatically meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

Other remarks

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description neither cites D1 and D5 nor indicates the prior art disclosed therein.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 03/02444

Claims 1 and 13 have not been drafted in the two-part form defined by PCT Rule 6.3(b).